

Voraussetzungen an eine Studien-Praxis am Beispiel der HODOKORT-Studie

Jan Löhler^{1,2}, Beriwan Akcicek², Gabriele Dreier^{1,3}, Jochen Werner^{1,4}, Jörg Steighardt⁵, Torsten Rahne⁶, Stefan Plontke^{1,6}



Der Hörsturz (plötzlicher, idiopathischer sensorineuraler Hörverlust) ist eine häufige Diagnose in der ambulanten HNO-Praxis. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt als Therapie eine hochdosierte Behandlung mit Steroiden i. v. Die Evidenzlage für diese Behandlungsform ist jedoch nicht befriedigend. Hochwertige klinische Studien zu dieser Fragestellung fehlen. Das 2012 gegründete Deutsche Studienzentrum für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DSZ-HNO) als Gemeinschaftsprojekt der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC) und des Deutschen Berufsverbandes der HNO-Ärzte (BVHNO) unterstützt daher die weitere Untersuchung dieser Fragestellung im Rahmen einer von zwei unterstützten Pilotstudien.

Die Planung und Initiierung einer multizentrischen, nationalen, klinischen Studie mit dem Titel „Effektivität und Sicherheit der systemischen HOchDOsis-GlukokORTikoidtherapie beim Hörsturz, eine dreiarmlige, randomisierte, dreifachverblindete Studie“ („HODOKORT“) unter der Federführung des Initiators und Studienleiters, Herrn Prof. Plontke aus Halle (Saale), unter Einbindung eines professionellen Studienmanagements (KKS Halle), steht kurz vor dem Abschluss. Ihm ist es auch gelungen, die für die Durchführung der Studie erforderlichen Finanzmittel beim Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) einzuwerben. Die Studie wird finanziell vollständig gefördert im Rahmen des Förderprogramms „Klinische Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung“ im Rahmenprogramm Gesundheitsforschung des BMBF. Eine ausführliche Präsentation der Studienplanung und -konzeption erfolgt auf dem Jahreskongress der DGHNOKHC im Mai 2016 in Düsseldorf und wird in der Zeitschrift HNO im Springer-Verlag publiziert werden. Weitere Informationen sowie die Liste der Studienzentren finden sich unter <http://hodokort-stu->



[die.hno.org](http://hodokort-studie.hno.org). Eine Übersicht der beteiligten Zentren findet sich in Abb. 1.

Zur Identifizierung geeigneter Patienten, die dann zur Behandlung an die auf der Homepage genannten Zentren geschickt werden können, ist ein Excel-Tool entwickelt worden (Rahne et al. 2015). Diesem Tool, welches über die HODOKORT-Homepage heruntergeladen werden kann, liegen die audiologischen Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie zugrunde, sodass allen niedergelassenen HNO-Ärzten eine schnelle und einfache Entscheidungsgrundlage zur Verfügung steht (http://hodokort-studie.hno.org/storage/app/media/images/Rahne_InclusionCriteria_v.de2.3.xlsx).

Der geplante Studienbeginn („first patient in“) ist im März 2016. Hierüber wird noch einmal gesondert informiert werden.

Durch die Verweisung geeigneter Patienten entgeht der zuweisenden Praxis im Rahmen der Studie die Möglichkeit, die Infusionsleistung als IGeL abzurechnen. Dieser finanzielle Verlust ist nach Ansicht der Autoren und der Präsidien des BVHNO und der DGHNOKHC im Vergleich zum zu erwartenden Nutzen für das gesamte Fachgebiet gering. Den Patienten wird neben der eigentlichen Behandlung eine gründliche Differentialdiagnostik einschließlich einer MRT geboten.

Die Therapie des Hörsturzes ist ein Paradebeispiel für die in der klinischen Forschung für unser Fachgebiet (überlebens-)wichtigen Verzahnung von stationären und ambulanten Forschungseinrichtungen. In der letzten Ausgabe der HNO-Mitteilungen suchten wir zu bestimmten Fragestellungen, die sich aus der Umfrage zu den Evidenzlücken in unserem Fachgebiet ergeben hatten, HNO-Praxen, die bereit sind, sich langfristig als Studien-Praxis engagieren zu wollen. Anhand des Beispiels der HODOKORT-Studie, an die als Arzneimittelstudie die höchsten gesetzlichen Anforderungen gestellt werden, soll dargestellt werden, welche Voraussetzungen

tenden Nutzen für das gesamte Fachgebiet gering. Den Patienten wird neben der eigentlichen Behandlung eine gründliche Differentialdiagnostik einschließlich einer MRT geboten.

¹ Deutsches Studienzentrum für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DSZ-HNO), Bonn

² Wissenschaftliches Institut für angewandte HNO-Heilkunde (WIAHNO), Bad Bramstedt

³ Studienzentrum, Universitätsklinikum Freiburg

⁴ Universitätsklinikum Essen

⁵ Koordinierungszentrum Klinische Studien (KKS), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

⁶ Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

hierzu auf der Seite einer HNO-Praxis erforderlich sind. Diese lassen sich, je nach weiterer Fragestellung, auch auf andere Studien übertragen. Die HODOKORT-Studie startet ab Juni 2016, für den genauen Termine wenden Sie sich bitte an Ihr nächstgelegenes Studienzentrum.

Allgemeine Voraussetzungen (kann in Abhängigkeit vom Studientyp variieren)

- Entsprechende personelle und räumliche Ressourcen inklusive Archivierungsmöglichkeit
- Studienerfahrung einer Prüfstelle vorhanden
- Erfahrung mit Audits und Inspektionen

Die beiden letztgenannten Voraussetzungen sind wünschenswert, jedoch nicht zwingend erforderlich. Irgendwann fängt man an, als Studienpraxis zu arbeiten und sammelt dann entsprechende Erfahrungen. Grundsätzlich sollte jedoch klar sein, welcher studienspezifische Aufwand erforderlich ist. Neben der Betreuung der Studienteilnehmer gemäß Studienprotokoll gehören dazu der regelmäßige Kontakt zu Externen (Monitoring, ggf. auch Audits und Inspektionen) sowie die Erfüllung der Anforderungen an die Archivierung von Patientendaten. Monitoring und Audits sind Maßnahmen der Qualitätssicherung des Sponsors, bei denen ein Sponsorvertreter an der Prüfstelle (Studien-Praxis) u. a. die Einhaltung des Prüfplans prüft. Behörden können Prüfstellen inspizieren und prüfen, ob die Studie nach den ihnen im Vorfeld vorgelegten Dokumenten sowie nach den geltenden gesetzlichen Bestimmungen verläuft. Insbesondere wird großer Wert auf eine saubere Patientenaufklärung und die Dokumentation derselben gelegt. Alle Dokumente müssen in einem hierfür erforderlichen Prüfarztordner und Studien-Dokumentationsordner gelagert werden. Diese Unterlagen müssen zehn Jahre lang nach Abschluss der Studie aufbewahrt werden. Der Lagerungsraum darf nicht dem allgemeinen Publikumsverkehr zugänglich sein, der Schrank sollte verschließbar sein.

Rekrutierungsschätzung

Vor Beginn einer Studie muss eine realistische Rekrutierungsschätzung vorgelegt werden. Hierbei gibt die Praxis an, etwa durch Auszählen der Patienten der gesuchten Indikation im vergangenen Jahr, wie viele Patienten in der geplanten Rekrutierungsperiode eingeschlossen werden könnten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass jede Studie eigene Auswahlkriterien anlegt und dass nicht jeder Patient an einer klinischen Studie teilnehmen möchte. Diese Schätzung ist daher nicht ganz einfach, aber von hoher Bedeutung für die erfolgreiche Durchführung einer Studie am Prüfzentrum und insgesamt.

Bei jedem Studienzentrum sollte angegeben werden können, wie viele Patienten aktuell an einer Studie teilnehmen. Die Qualität und der Erfolg einer Studie hängen eng mit der Qualität der recht aufwändigen, von den Behörden und der Studienleitung vorgegebenen Dokumentation zusammen. Es muss auch dokumentiert



werden, ob der Patient eingewilligt hat und in welcher Phase der Studie er sich befindet.

Abbildung 1: Übersicht der Studienzentren

Technische Voraussetzungen an eine Prüfstelle

Diese werden je nach Voraussetzung der Studie definiert. Ist nur eine Fragebogenerhebung geplant, sind die Voraussetzungen andere als wenn – wie bei der HODOKORT-Studie – aufwendige neurootologische Messungen, Laboruntersuchungen des Bluts und weitere Diagnostik erfolgen müssen. Diese werden im Studien-Protokoll detailliert beschrieben. Für die Lagerung der Prüfmedikation können weitere spezielle Anforderung gestellt werden.

Personelle Voraussetzung

Jede Prüfstelle benennt einen Hauptansprechpartner. Für Arzneimittelstudien müssen ein Prüfer und ein Stellvertreter pro Zentrum ausgewählt werden. Unter deren Verantwortung können weitere Ärzte und nicht-ärztliches Personal an der Studie mitarbeiten.

Dokumente zur Einreichung bei Ethik-Kommission und Behörden

Studiendokumente werden vom Studienleiter den zuständigen Ethik-Kommissionen, der Bundesoberbehörde und den beteiligten Landesbehörden vorgelegt. Zunächst gibt die federführende Ethik-Kommission eine generelle Bewertung ab, die für die anderen beteiligten Ethik-Kommissionen (bei den Ärztekammern oder Landesbehörden anderer Bundesländer) empfehlenden, jedoch nicht bindenden Charakter hat. Hierbei gibt der Studienleiter Angaben zur Eignung der Prüfstelle, Angaben zur Eignung der Prüfgruppe, Lebensläufe inkl. der Studienerfahrung, ein GCP-Zertifikat vom Prüfer und Stellvertreter an. Hinzu kommen Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten etc.

Prüfarzt / GCP-Zertifikat

Durch Teilnahme an einem Kurs werden der Prüfstelle, bzw. dem Prüfer und dessen Stellvertreter, die geforderten Grundlagen einer klinischen Prüfung im Sinne einer „Good Clinical Practice“ vermittelt. Dieser Kurs ist in der Regel ganztätig oder zweitägig. Zum Aufbau eines Netzwerkes aus Studienpraxen – wie im vorigen Artikel beschrieben – möchte der Deutsche Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte einer begrenzten Anzahl von Kolleginnen und Kollegen die Teilnahme an einem in Mannheim im Herbst d. J. ermöglichen. Interessenten sollten sich diesbezüglich an den Prüfarzt-Erstautor wenden. Auch auf dem Kongress der DGHNOKHC in Düsseldorf findet ein entsprechender Kurs statt.

Prüfer und Stellvertreter

Der Prüfer ist der Hauptverantwortliche an einer Prüfstelle, er ernannt Mitglieder der Prüfgruppe, regelt Aufgabendelegationen und führt interne Schulungen durch. Voraussetzung ist hierfür ausreichende Zeit zur Durchführung der Prüfungen. Sein Stellvertreter muss prinzipiell dieselbe Qualifikation wie der Prüfer aufweisen. Er muss Überblick über die Studienangelegenheiten haben, um die Pflicht des Prüfers im Notfall sofort übernehmen zu können (z. B. plötzliche Erkrankung des Prüfers). Ein Stellvertreter muss dabei jedoch nicht zwingend am selben Ort sein, hier bieten sich auch Konstruktionen im Sinne einer überörtlichen Kooperation an.

Dokumentation

Die für die Studie relevanten Daten müssen von den Befunden auf studienspezifische Dokumentationsbögen übertragen werden. Je nach Studie werden unterschiedliche Dokumentationen verwendet

(papiergebunden oder elektronisch). Hierbei sind die Lagerungsbedingungen, der Datenschutz und Zugriffsrechte zu regeln. Die Befolgung dieser Regeln wird durch Beauftragte des Sponsors (s. o.) und ggf. auch Inspektoren oder auch durch einen Monitor und Inspektor überprüft. Bei jeder Studie müssen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unverzüglich an den Studienleiter gemeldet werden. Diese sind, unabhängig von der durchgeführten Studie, Ereignisse, die zum Tode führen, lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung des Prüfteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich machen, zu bleibenden oder signifikanten Schäden oder Behinderungen führen oder eine angeborene Fehlbildung oder einen Geburtsfehler darstellen. Eine während der Studienteilnahme eingetretene Schwangerschaft sowie weitere medizinisch bedeutsame Ereignisse gemäß Prüfplan sind ebenfalls zu melden. Diese Faktoren werden in einem Studienplan mit jedem Studienprotokoll festgelegt. Bei retrospektiven Studien ist die Festlegung der Kriterien natürlich nicht so streng wie bei prospektiven, medikamentösen Studien.

Die hier dargestellten Anforderungen mögen auf den ersten Blick sehr hoch erscheinen. Sie stellen jedoch den „State of the Art“ gegenwärtiger klinischer Forschung dar. Nur so lassen sich hochwertige, aussagekräftige und valide Studien durchführen. Das DSZ-HNO möchte im Namen der DGHNOKHC und des BVHNO ausdrücklich interessierte Mitglieder aus der Praxis auffordern, sich beim Berufsverband zu melden, falls Interesse zur Teilnahme beim Aufbau eines Studien-Praxen-Netzwerkes besteht. Es ist für die Zukunft unseres Faches unerlässlich, dass die Erfahrungen niedergelassener Ärzte in klinische Studien einfließen. Selbstverständlich kann diese Forschung nicht zum Nulltarif im Sinne eines Hobbys durch die Praxis erbracht werden. Bei durch öffentliche Förderer (wie z. B. das BMBF bei der HODOKORT-Studie) oder durch die Industrie finanzierten Studien werden die entstehenden Kosten erstattet. Bei anderen Studien werden wir Modelle entwickeln, wie die entsprechenden Praxen künftig unterstützt werden können. Wie schon im letzten Artikel erwähnt, bitten wir Sie, sich bei Interesse bei uns zu melden.

Dr. Jan Löhler
DSZ-HNO KHC
Maienbeeck 1, 24576 Bad Bramstedt
loehler@hno-aerzte.de

Literatur:

Rahne et al. (2015): Software-Tool für Reintonaudiometrie – Klassifizierung von Audiogrammen für den Einschluss von Patienten in klinische Studien. German version. HNO 63(12):857–62

Rahne et al. (2015): A software tool for pure-tone audiometry – Classification of audiograms for inclusion of patients in clinical trials. English version. [Epub ahead of print] (open source)